

A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciájának változása szájüregi carcinomás betegek körében

Bányai Dorottya dr.¹ ■ Végh Dániel dr.² ■ Vaszilko Mihály dr.³
 Végh Ádám oh.⁴ ■ Ács Lili oh.⁴ ■ Rózsa Noémi dr.¹ ■ Hermann Péter dr.²
 Németh Zsolt dr.³ ■ Ujpál Márta dr.³

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, ¹Gyermekfogászati és Fogszabályozási Klinika,

²Fogpótlástani Klinika, ³Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Budapest

Bevezetés: Ma már számos irodalmi adat bizonyítja, hogy a diabetes mellitus elősegíti a rosszindulatú daganatok kialakulását és terjedését, kedvezőtlenül befolyásolja a daganatos túlélést. Munkacsoportunk az elsők között vizsgálta a szájüregi malignus tumorok és a diabetes mellitus epidemiológiai összefüggéseit. A diabetes széles körű rapid terjedése miatt hosszú távú összehasonlító vizsgálatokat végeztünk szájüregi daganatos betegek körében. Eredményeinket a korábbi adatokkal összevetve elemeztük.

Célkitűzés: Megvizsgálni a szájüregi daganatos betegek körében a diabetes mellitus előfordulási gyakoriságát és a különböző tumorlokalizációk incidenciáját.

Módszer: Retrospektív diabetes- és emelkedett éhomi vércukorszintszűrést végeztünk 835 hisztológiailag igazolt szájüregi daganatos beteg körében. Vizsgáltuk a tumorok lokalizációját is. A kontrollcsoportot 587 tumormentes felnőtt képezte. Az adatokat összehasonlítottuk a 14 évvel ezelőtti eredményekkel.

Eredmények: A szájüregi tumoros betegeknél diabetes mellitust 26,1%-ban, emelkedett éhomi vércukorszintet 20,8%-ban találtunk. A kontrollcsoportban ez az arány 10,8% és 11,1%, a különbség szignifikáns ($p < 0,05$). A 14 évvel ezelőtti vizsgálatban a tumorosok 14,6%-a, a kontrollcsoport 5,6%-a volt diabeteses, és 9,7%-nak, illetve 5,5%-nak emelkedett volt az éhomi vércukorszintértéke. A jelen vizsgálat eredményei mind a tumoros, mind a kontrollcsoportban szignifikáns emelkedést mutatnak a korábbi adatokhoz viszonyítva. Az összehasonlító vizsgálatok alapján a tumorlokalizációt illetően a diabeteses rákos betegek körében az ajaktumorok tartós dominanciája figyelhető meg.

Következtetések: A 2-es típusú diabetes előfordulási gyakorisága szignifikánsan emelkedik a szájüregi daganatosok körében, ezáltal nemcsak az érintett betegek életkilátásai romlanak, hanem sokkal nagyobb teher hárul az egészségügyi ellátórendszerre is. Szeretnénk felhívni a figyelmet a rendszeres szájüregi rákszűrés és az interdiszciplináris együttműködés fontosságára.

Orv Hetil. 2018; 159(20): 803–807.

Kulcsszavak: diabetes, 2-es típusú diabetes, szájüregi daganat

Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary

Introduction: Data proves that Hungary has a leading role in the statistics of oral cancer and patients living with type 2 diabetes.

Aim: Our aim was to understand the statistical correlation between oral cancer and metabolic disorder (diabetes mellitus and impaired fasting glucose) due to the valuable data from the Semmelweis University.

Method: We analyzed the data of 835 patients diagnosed with malignant oral cancer and 587 tumor-free control patients. We investigated the incidence and location of oral cancer among patients living with diabetes, and compared these datasets with our previous data from 14 years earlier.

Results: We found that in oral cancer patients, 26.1% had diabetes and 20.8% had impaired fasting glucose; in the control group these ratios were 10.8% and 11.1%. This difference is significant ($p < 0.05$). 14 years ago in the tumor group 14.6%, in the control group 5.6% had diabetes, while 9.7% and 5.5% had impaired fasting glucose. Lip cancer had the biggest incidence.

Conclusions: The rise of type 2 diabetes in the tumor group was significant. This could be a burden for the health care system. We want to highlight the importance of interdisciplinary cooperation between health care professionals.

Keywords: diabetes mellitus, impaired fasting glucose, oral cancer, risk factor

Bányai D, Végh D, Vaszkó M, Végh Á, Ács L, Rózsa N, Hermann P, Németh Zs, Ujpál M. [Incidence of type 2 diabetes among oral cancer patients in Hungary]. *Orv Hetil.* 2018; 159(20): 803–807.

(Beérkezett: 2018. február 1.; elfogadva: 2018. február 22.)

Rövidítések

AGE = (advanced glycation end products) előrehaladott glikációs végtermékek; DM = diabetes mellitus; DNS = dezoxiribonukleinsav; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; OGTT = (oral glucose tolerance test) terheléses vércukorvizsgálat; RAGE = (receptor for advanced glycation end products) az előrehaladott glikációs végtermék receptora

A diabetes mellitus korunk népbetegségének tekinthető, előfordulási gyakorisága világszerte folyamatosan növekszik. Ez a tendencia Magyarországon is észlelhető, ahol a legújabb adatok szerint a cukorbetegség gyakorisága a felnőtt lakosság körében eléri a 7%-ot [1, 2]. Ma már számos irodalmi adat bizonyítja, hogy a cukorbetegség elősegítő tényező a különböző lokalizációjú rosszindulatú daganatok, így az orális carcinomák kialakulásában is. Kedvezőtlenül befolyásolja a daganatok progresszióját és a túlélést [3–7].

Munkacsoportunk a Semmelweis Egyetemen már másfél évtizede foglalkozik a szájüregi daganatok és a glükózháztartási zavarok összefüggéseinek tanulmányozásával [8–11]. Emellett már vizsgáltuk a diabetes fogászati aspektusait is [12]. Tekintettel a 2-es típusú diabetes járványszerű, világméretű, gyors terjedésére és arra, hogy a szájüregi rákok morbiditási és mortalitási mutatói különösen hazánkban nem mutatnak lényeges csökkenést, megvizsgáltuk, hogy az elmúlt 15 évben milyen módon változott a szénhidrátanyagcsere-zavaros páciensek aránya klinikánk malignus daganatos beteganyagában.

A jelen retrospektív kutatásunkban 835 szájüregi carcinomás beteg és 587 nem daganatos kontrollbeteg adatait elemeztük. Vizsgáltuk a 2-es típusú diabetes és az IFG (impaired fasting glucose) előfordulási gyakoriságát, a daganatok lokalizáció szerinti megoszlását, valamint a dohányzás szerepét. Eredményeinket összehasonlítottuk a 14 évvel korábbi adatokkal.

Módszer

Retrospektív vizsgálatunk beteganyagát a Semmelweis Egyetem Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinikájának fekvőbeteg-osztályán 2012. január 1. és 2016. június 30. között kezelt, szövettanilag igazolt rosszindulatú szájüregi daganatos betegek adták. Az összehasonlí-

tás alapját az 1998. január 1-je és 2002. június 30-a között azonos helyen végzett korábbi eredmények képezték.

Az első vizsgálati periódusban 610 (435 férfi, 175 nő), a második, 14 évvel későbbi időszakban 835 (440 férfi, 395 nő), szövettanilag igazolt malignus daganatos beteg adatait dolgoztuk fel. Szövettanilag a 610 esetből 606, a 835-ből pedig 823 laphámrák, a többi pedig adenocarcinoma volt. Az átlagéletkor a korábbi vizsgálatban 56 év (36–85), a követéssel vizsgálatban pedig 64 év (12–92).

A kontrollcsoportot az első vizsgálati periódusban 574 (351 férfi és 223 nő) olyan tumor- és panaszmentes páciensek képezték, akik önként jelentkeztek sztomatológiai szűrésre. Átlagéletkoruk 51 év (32–79) volt. A második tanulmányban olyan tumormentes betegek kerültek a kontrollcsoportba, akik kisbélsebészeti dentálveoláris beavatkozás miatt kerültek klinikai felvételre. Számuk 587 fő (350 férfi, 237 nő), átlagéletkoruk 54 év volt (30–94 év).

Diabetesesnek azokat a betegeket tekintettük, akiket már belgyógyászati vagy diabetológiai osztályon korábban diagnosztizáltak és kezelnek ezzel a kórképpel. Az IFG-s csoportba kerültek azok a páciensek, akiknek az éhgyomri vércukorszintértéke 6,1 és 6,9 mmol/l közötti. Fontos azonban kiemelni, hogy OGTT végzésére nem volt módunk, így az IFG elnevezést csupán az éhomi értékek alapján használtuk. A 6,1 mmol/l alatti vércukorszinttel rendelkezőket normális szénhidrát-háztartásúnak vettük.

A laborvizsgálatot a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában végezték, Hitachi 912-es labor diagnosztikai géppel (Roche Diagnostics Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany).

A diabeteses és nem diabeteses daganatos csoportban vizsgáltuk a szájüregi rákok lokalizáció szerinti előfordulási gyakoriságát.

A statisztikai analízisben khi-négyzet-próbát alkalmaztunk, a szignifikanciavizsgálatok 5%-os határértékkel ($p < 0,05$) történtek.

Eredmények

A szájüregi rákosok között a diabetes mellitus 26,1% (218 fő), az IFG 20,8%-os (174 fő) gyakorisággal fordul elő. A kontrollcsoport körében a diabetes aránya 10,8%,

míg az IFG aránya 11,1%. A különbség a cukorbeteg és az IFG-s csoportnál is szignifikáns ($p < 0,05$).

A daganatos diabeteses egyének 98,5%-ának (215 fő) 2-es típusú diabeteses van, míg a fennmaradó 1,5% (3 fő) 1-es típusú diabeteses. A diabetes mellitusos betegcsoport átlagéletkora 65 év (18–92 év), az IFG-s páciensek átlagéletkora 59 év (12–92 év).

A fentiekből következik, hogy a szájüregi daganatos betegcsoport 46,9%-a (392 fő) rendellenes szénhidrátháztartással (IFG + DM) rendelkezik. Ez az érték szignifikánsan magasabb, mint a kontrollcsoportnál mért 21,9%-os adat ($p < 0,05$).

Az 587 beteget kitevő tumormentes kontrollcsoportba tartozó egyének körében 10,8% (63 fő) diabetes mellitusos, illetve 11,1% (65 fő) IFG-s. A kontrollcsoportban 128 fő (21,9%) kóros szénhidrátháztartással rendelkezik.

Ha ezeket az eredményeket összehasonlítjuk a 14 évvel ezelőtti adatokkal, akkor láthatjuk, hogy a szájüregi rákos csoportban a cukorbeteg aránya 14,6%-ról 26,1%-ra, az IFG aránya pedig 9,7%-ról 20,8%-ra nőtt, a különbség szignifikáns ($p < 0,05$). Ezt részben befolyásolhatta a korábbi vizsgálati periódushoz viszonyított többéves átlagéletkor-emelkedés is.

A tumormentes kontrollok között is emelkedett a diabetes aránya 5,6%-ról 10,8%-ra, az IFG 5,5%-ról 11,1%-ra; a növekedés ebben a csoportban is szignifikáns ($p < 0,05$) (1. táblázat).

1. táblázat | A diabetes és az IFG előfordulási gyakorisága a tumoros és a kontrollcsoportban a két vizsgálati időszakban

	Szájüregi tumoros csoport		Kontrollcsoport	
	1998–2002	2012–2016	1998–2002	2012–2016
DM	14,6%	26,1%	5,6%	10,8%
IFG	9,7%	20,8%	5,5%	11,1%

DM = diabetes mellitus; IFG = emelkedett éhomi vércukorszint

Az eredményekből az a következtetés vonható le, hogy a szénhidrátanyagcsere-zavarban (IFG + DM) szenvedő páciensek száma a tumoros betegek körében a korábbi 24,3%-ról 46,9%-ra emelkedett, valamint a kontrollcsoportban a korábbi 11,1%-ról 21,9%-ra nőtt, mely különbség szignifikáns ($p < 0,05$).

A szájüregi rákos csoportban a leggyakoribb tumorlokalizációk az ajaktumor (25%) és a gingiva malignus el-

változásai (27,9%). A szájüregi daganatos diabeteseseknél az ajak és a nyelv tumorai (35,0% és 22,1%) vezetnek (2. táblázat).

Megbeszélés

A rosszindulatú daganatos megbetegedések világszerte vezető népegészségügyi problémát jelentenek éppen úgy, mint a nyugati életstílus és a mozgásszegény életmód miatt széles körben elterjedt DM. Ezek a statisztikai adatok hazánkban kifejezetten markánsak, hiszen az összes rosszindulatú daganatos halálozást és a szájüregi daganatok mortalitását tekintve is vezető helyen állunk Európában [13].

A szájüreg malignus elváltozásai kifejezetten rossz prognózisúak, az ötéves túlélési arány még napjainkban is igen kedvezőtlen, 50–55%-os értéket mutat [14].

Számos publikációban vizsgálták a DM és az orális carcinomák összefüggéseit [15].

A fej-, nyakrégió daganatos megbetegedései gyakoribbak diabeteses betegeknek. Ha egyidejűleg diabetes mellitus is jelen van, fokozott a rosszindulatú daganatos elváltozások progressziója, és jelentősen kedvezőtlenebb a betegség prognózisa is [3].

A fokozott tumorterjedést és -proliferációért főként a hyperglykaemia és a következményes szabadgyök-felhalmozódás tehető felelőssé [16].

Az oxidációs egyensúly felbomlásának hatására glikációs végtermékek halmozódnak fel (advanced glycation end products, AGE), melyek fokozott szabadgyök-, citokin- és növekedésfaktor-felszabadítás révén károsítják az extracelluláris mátrixstruktúrákat [17]. Ennek következtében a bazálmembrán permeabilitása megnő, és így fokozódik a tumorok terjedése. Az áttétképződésben szerepet játszik a DM-ben megemelkedett mátrixmetalloproteináz-szint is [8, 18]. Tartósan magas vércukorszint esetén emelkedik a glikációs végtermékek szintje és ennek révén a RAGE (receptor for advanced glycation end products) expressziója, amely a carcinomák invazivitásának szabályozójaként elősegíti a tumorszóródást [19, 20]. A hyperglykaemia hatására fokozódik a vér alakos elemeinek agglutinációja, amely microembolisatio révén érelzáródást és ennek következtében szöveti hypoxiát okoz [21, 22]. A tumorsejtek hypoxiás körülmények között is képesek szaporodni jelentős nem oxidatív anyagcsereútvonal révén [23]. A bőséges glükózkínálat kedvez a

2. táblázat | A szájüregi rákok lokalizációjának előfordulása diabeteses és nem diabeteses betegeknek 2012–2016-ban

	Tu. labii	Tu. ling.	Tu. subl.	Tu. ging.	Egyéb	Összesen
Nem DM	21,5% (133)	18,1% (112)	22,5% (139)	30,7% (190)	7,2% (44)	618
DM	35,0% (76)	22,1% (48)	12,9% (28)	19,8% (43)	10,2% (22)	217
Összesen	25% (209)	19,1% (159)	20% (167)	27,9% (233)	8% (67)	835

DM = diabetes mellitus

daganatsejtek DNS-szintézisének. A glükóz pentóz-foszfat irányú metabolizmusa a malignus tumorok anyagcseréjének egyik legjellemzőbb sajátossága [24]. A hyperglykaemia hatására kialakuló szövetkárosodásban és a carcinomák terjedésében jelentős szerepe van a GLUT1 glükóztranszporternek, melynek expressziója szignifikánsan összefügg a daganatos halálozás mértékével [4].

Összehasonlító epidemiológiai vizsgálatunk igazolja, hogy 14 év múltán 14,6%-ról 26,1%-ra, tehát csaknem a duplájára emelkedett a 2-es típusú diabetesesek aránya a szájüregi rákos betegek körében, az emelkedett vércukorszinttel rendelkező betegeké pedig több mint a kétszeresére nőtt, 9,7%-ról 20,8%-ra. Ez azt jelenti, hogy daganatos betegeink 46,9%-ánál szénhidrátanyagcsere-zavar áll fenn.

Figyelemre méltó az a változás, amely a daganatos betegek nemek szerinti arányában következett be. A szájüregi daganatos betegekre mindig a férfiak túlsúlya volt jellemző, előző vizsgálatunkban is 435 férfi és 175 nő szerepelt.

Általános tendencia a nők morbiditási mutatóinak növekedése, sőt második vizsgálati anyagunkban ez az arány már kiegyenlítődni látszik (440 férfi, 395 nő). A korábbi tanulmányhoz viszonyítva az átlagéletkor is változott, a rosszindulatú szájüregi elváltozással kezelt pácienseknél 56 évről 64 évre, míg a daganatos diabeteses csoportban 60 évről 65 évre emelkedett.

Ennek oka valószínűleg a nők magasabb részvételi aránya. A nőknél ugyanis a szájüregi malignus daganatok megjelenése általában a menopausát követő évtizedekben jellemző, amikor az ösztrogén védőmechanizmusa már nem érvényesül, sokan túlsúlyosak lesznek, és gyakori náluk az inzulinrezisztencia [25].

Már a tartósan emelkedett vércukorszint és az azt követő hyperinsulinaemia is patológiás sejtburjánzást provokálhat. Az inzulin számos anyagcserehatása mellett egyúttal növekedési faktor is, amely fokozza más növekedési faktorok (IGF-ek) termelődését és mitogén aktivitását. Az inzulinszerű növekedési faktorok irányítják a sejtek növekedését, proliferációját, differenciálódását, malignus elfajulását [7, 26].

Az újabb vizsgálatunkban a diabeteses betegek körében a leggyakoribbak az ajak- és a nyelvcarcinomák voltak, a korábbi vizsgálatunkban az ajak- és gingivatumorok. A cukorbetegyeknél, főleg elégtelenül kezelt esetekben, csökken a nyálszekréciós ráta, gyakori a cheilitis, glossitis, és fokozódik a parodontális megbetegedések kialakulásának kockázata. Ezek a krónikus gyulladásos, atrofias kórképek prekurzorai a malignus elváltozásoknak.

A nem diabeteses szájüregi daganatosoknál a leggyakoribb tumorlokalizáció újabb vizsgálatunkban a gingiva és a szájfenék, a korábbi tanulmányban a szájfenék és nyelv voltak. A szájüregi rákok legfőbb rizikófaktorai a dohányzás és a túlzott alkoholfogyasztás.

Ezek az excesszív tényezők elsősorban a szájfenéken és a nyelven fejtik ki károsító hatásukat. A nyálban oldott carcinogen égéstermékek a szájfenék és a nyelv által képzett patkóban gyűlnek össze, ahol tömény alkoholok fogyasztásának hatására megnő a nyálkahártya permeabilitása, megkönnyítve a rákkeltő anyagok átjutását az epithelialis barrieren.

Újabb vizsgálatunkban a szájfenékdaganatok mellett a gingiva tumorai jelentek meg nagy gyakorisággal. Ennek oka ugyancsak a nők megnövekedett arányszámával magyarázható. A gingiva – hormonreceptorai révén – érzékeny a nemi hormonok egyensúlyának változásaira (lásd terhességi gingivitis, epulisok). Feltehetően a menopausát követő hormonális változások okozzák a gingivatumorok nagyobb arányú megjelenését is.

Következtetés

Cikkünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet a szénhidrátanyagcsere-zavarral rendelkezők számának rohamos emelkedésére a szájüregi rákos betegek körében, valamint a szájüregi szűrések fontosságára, különösen a diabeteses, a dohányzó, 50 év feletti legveszélyeztetettebb korcsoportban.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. D., V. D.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése, a vizsgálatok lefolytatása. V. M., H. P., N. Zs., R. N., V. Á., Á. L.: A kézirat szerkesztése. U. M.: A kutatómunka koordinálása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. International Diabetes Federation, Brussels, 2017.
- [2] Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al. Prevalence and financial burden of type 2 diabetes mellitus in Hungary between 2001–2014 – results of the analysis of the National Health Insurance Fund database. [A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei.] Diabetol Hung. 2016; 24: 177–188. [Hungarian]
- [3] Ranc K, Jorgensen ME, Friis S, et al. Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. Diabetologia 2014; 57: 927–934.
- [4] Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. Cancer 2003; 97: 1015–1024.
- [5] Stocks T, Bjorge T, Ulmer H, et al. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. Int J Epidemiol. 2015; 44: 1353–1363.

- [6] Suba Z, Barabás J, Szabó G, et al. Increased prevalence of diabetes and obesity in patients with salivary gland tumors. *Diabetes Care* 2005; 28: 228.
- [7] Werner H, Katz J. The emerging role of the insulin-like growth factors in oral biology. *J Dent Res*. 2004; 83: 832–836.
- [8] Ujpál M, Matos O, Bibok G, et al. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care* 2004; 27: 770–774.
- [9] Ujpál M, Matos O, Bibok G, et al. Diabetes mellitus and tumors of the oral cavity – epidemiological correlations. [Diabetes mellitus és szájüregi daganatok epidemiológiai összefüggései.] *Orv Hetil.* 2004; 145: 755–759. [Hungarian]
- [10] Ujpál M, Barabás J, Kovalszky I, et al. A preliminary comparative study of the prognostic implications of type 2 diabetes mellitus for patients with primary gingival carcinoma treated with surgery and radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 452–456.
- [11] Végh D, Bányai D, Hermann P, et al. Type-2 diabetes mellitus and oral tumors in Hungary: a long-term comparative epidemiological study. *Anticancer Res.* 2017; 37: 1853–1857.
- [12] Végh D, Somogyi A, Bányai D, et al. Effects of articaine on [³H] noradrenaline release from cortical and spinal cord slices prepared from normal and streptozotocin-induced diabetic rats and compared to lidocaine. *Brain Res Bull.* 2017; 135: 157–162.
- [13] Döbrössy L. Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 374–381.
- [14] Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 195–215.
- [15] Goutzanis L, Vairaktaris E, Yapijakis C, et al. Diabetes may increase risk for oral cancer through the insulin receptor substrate-1 and focal adhesion kinase pathway. *Oral Oncol.* 2007; 43: 165–173.
- [16] Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective in an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
- [17] Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF. Pathogenesis of diabetic nephropathy: A radical approach. *Nephrol Dial Transpl.* 1997; 12: 664–668.
- [18] Chen HH, Chen IH, Liao CT, et al. Preoperative circulating C-reactive protein levels predict pathological aggressiveness in oral squamous cell carcinoma: a retrospective clinical study. *Clin Otolaryngol.* 2011; 36: 147–153.
- [19] Schmidt AM, Hori O, Cao R, et al. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products. *Diabetes* 1996; 45: 77–80.
- [20] Ko SY, Ko HA, Shieh TM, et al. Advanced glycation end products influence oral cancer cell survival via Bcl-xl and Nrf-2 regulation in vitro. *Oncol Lett.* 2017; 13: 3328–3334.
- [21] Lorenzi M. Glucose toxicity in the vascular complications of diabetes: the cellular perspective. *Diab Metab Rev.* 1992; 8: 85–103.
- [22] Ren JG, Man QW, Zhang W, et al. Elevated level of circulating platelet-derived microparticles in oral cancer. *J Dent Res.* 2016; 95: 87–93.
- [23] Brennan PA, Mackenzie N, Quintero M. Hypoxia-inducible factor 1 α in oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 385–389.
- [24] Boros LG, Cascante M, Lee WN. Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery. *Drug Discov Today* 2002; 7: 18–26.
- [25] Barchiesi F, Jackson EK, Gillespie DG, et al. Methoxyestradiols mediate estradiol-induced antimitogenesis in human aortic SMCs. *Hypertension* 2002; 39: 874–879.
- [26] Suba Z, Ujpál M. Correlations of the insulin resistance and tumor. [Az insulinresistentia és a daganat összefüggései.] *Magy Onkol.* 2006; 50: 127–135. [Hungarian]

(Végh Dániel dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 47., 1088
e-mail: vegh.daniel.official@gmail.com)

„*Aliud ex alio malum gignitur.*” (Terentius)
(Egyik baj szüli a másikat.)